

Comparison the effects of diets with and without caloric restriction along with continuous training on the expression of selected genes effective in Alzheimer's disease of old male rats

Horieh Karimi¹, Mahtab Moazami^{2,*}, Ali Yaghoubi³, Sadegh Abbasian⁴

1. PHD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Exercise Science, Boinord Branch, Islamic Azad University, Boinord, Iran.
2. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
3. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Boinord Branch, Islamic Azad University, Boinord, Iran.
4. Assistant Professor at Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Aim: Alzheimer's disease is defined as the most common age-related neurodegenerative diseases. Therefore, the aim of the present study was to compare the effects of diets with and without caloric restriction along with continuous training on the expression of selected genes effective in Alzheimer's disease of old male rats. **Materials and Methods:** For this purpose, 36 old male rats (26 months old, with an average weight of 437.8 ± 41.3 grams) were randomly divided into four groups as control group, continuous training group, continuous training with caloric restriction group, and caloric restriction group. The rats of the training groups performed continuous exercises for eight weeks and 5 sessions per week, by following the overload principle on the treadmill. Also, caloric restriction was initially applied with a 30% reduction and then a 20% reduction in the rats' food consumed. Continuous exercises were performed for eight weeks and 5 sessions per week (10 minutes to 20 minutes) following the overload principle on a treadmill. Brain tissue was taken 24 hours after the last training session and gene expression was done by real-time PCR method. Furthermore, ANOVA with Tukey's post hoc test was used to analyze the results. **Results:** The findings demonstrated a significant difference between groups in Tau gene expression ($p=0.02$). Moreover, there was no significant difference in amyloid beta gene expression and insulin levels in old male rats ($p = 0.48$). **Conclusion:** In general, continuous training with and without caloric restriction could not lead to a significant change in APP gene expression. But the results of the research showed significant changes in Tau gene expression in the brain tissue of elderly male rats, preferably with the aim of preventing Alzheimer's.

Keywords: Aging, Beta-amyloid gene, Caloric restriction, Continuous training, Tau gene.

* Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. Email: moazami@um.ac.ir.



مقایسه اثر رژیم‌های با و بدون محدودیت کالریک به همراه تمرین تداومی بر بیان ژن‌های منتخب موثر در بیماری آلزایمر در رت‌های نر پیر

حوریه کریمی^۱، مهتاب معظمی^{۲*}، علی یعقوبی^۳، صادق عباسیان^۴

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۳. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

۴. استادیار گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر به عنوان شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده مغزی وابسته به سن تعریف می‌شود. لذا، هدف از پژوهش حاضر مقایسه اثر رژیم‌های با و بدون محدودیت کالریک به همراه تمرین تداومی، بر بیان ژن‌های منتخب موثر در بیماری آلزایمر در رت‌های نر پیر بود. **روش تحقیق:** برای این منظور، ۳۶ سر رت نر پیر (۲۶ ماهه با میانگین وزن $41/3 \pm 437/8$ گرم) به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین تداومیزلف^۹، تمرین و تداومی با محدودیت کالریک، و محدودیت کالریک تقسیم شدند. تمرینات تداومی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته (۱۰ دقیقه الی ۲۰ دقیقه) با رعایت اصل اضافه بار بر روی نوارگردان انجام شد. همچنین، محدودیت کالری در ابتدا با کاهش ۳۰ درصدی و سپس ۲۰ درصدی در غذای مصرفی اعمال گردید. بافت برداری از مغز ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و بیان ژن‌ها با روش RT-PCR بررسی شد. همچنین، جهت تحلیل نتایج از روش آماری ANOVA با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. **یافته‌ها:** یافته‌ها حاکی از وجود تغییرات بین گروهی معنی‌دار در بیان ژن تائو بود ($p=0/02$). همچنین، تفاوت معنی‌داری در بیان ژن آمیلوئید بتا و سطوح انسولین رت‌های نر پیر وجود نداشت ($p=0/48$). **نتیجه‌گیری:** به طور کلی تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالریک، نتوانست به تغییر معنی‌دار در بیان ژن پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا ایجاد کند. اما نتایج تحقیق بیانگر تغییرات معنادار در بیان ژن تائو در بافت مغز رت‌های نر سالمند ترجیحا با هدف پیشگیری از آلزایمر بود.

واژه‌های کلیدی: تمرین تداومی، ژن آمیلوئید بتا، ژن تائو، سالمندی، محدودیت کالریک.

پیری یک فرآیند بیولوژیکی پیشرونده و اجتناب ناپذیر است که موجب زوال عقل و اختلال در حافظه می‌شود (نیسبت^۱ و دیگران، ۲۰۱۵). اگرچه پیری یک بیماری نیست، ولی عامل خطر برای اکثر بیماری‌های مزمن نظیر آلزایمر در نظر گرفته می‌شود (گودرزی و دیگران، ۲۰۲۰).

آلزایمر به عنوان یک بیماری تخریب نورونی، شایع ترین نوع زوال عقل است. آلزایمر یک وضعیت عصبی با اختلال پیشرونده در عملکردهای رفتاری و شناختی است (کومار^۲ و دیگران، ۲۰۲۴، کورفرث و لفرلا^۳، ۲۰۱۰). مشخصات عمده این بیماری در مغز عبارتند از تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی متشکل از رسوب پروتئین آمیلوئیدی بتا ($A\beta$)^۴ در خارج سلول و رشته‌های درهم تنیده داخل نورون‌ها متشکل از پروتئین‌های تائو (τ)^۵ (بابایی آبراکي و چاوشی نژاد، ۲۰۱۳). اگرچه مطالعات متعددی نشان داده اند که $A\beta$ و پروتئین پیش ساز آن APP^۶ در مغز دارای نقش‌های فیزیولوژیکی می‌باشند (آبرامو^۷ و دیگران، ۲۰۰۹)، اما تجمع آن‌ها در مغز نیز عامل مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر است، تصور می‌شود که تجمع $A\beta$ در مغز در نتیجه عدم تعادل در تولید و پاک‌سازی آن از مغز ایجاد می‌شود (درست کار و دیگران، ۲۰۱۵). به علاوه، نشان داده شده است که پروتئین تائو ممکن است در اختلال در تنظیم سیگنال دهی انسولین و تغییرات بیماری‌زا در مغز نقش داشته باشد. در واقع، این پروتئین را به عنوان مؤلفه اصلی عدم یکپارچگی نوروفیبریلاری در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر شناسایی کرده‌اند (سدزیکوسکا و سزابلوسکی^۸، ۲۰۲۱). همچنین، گزارش شده است که همگام با چنین کاهش در متابولیسم انرژی در مغز بواسطه کاهش مصرف گلوکز، فعالیت بتاسکرتاز نوع یک افزایش می‌یابد و منجر به تجمع بیشتر $A\beta$ می‌شود (ساتیا و دیگران، ۲۰۱۲). در این راستا، نشان داده شده است که اختلال در متابولیسم گلوکز با افزایش سطوح مغزی گلوتامات به دلیل کاهش برداشت گلوتامات توسط آستروسیت‌ها همراه است؛ روندی که خود به خود به افزایش تجمع بیشتر $A\beta$ و افزایش سمیت مغزی منجر می‌شود (کای و دیگران، ۲۰۱۲).

1. Nisbet
2. Kumar
3. Querfurth and LaFerla
4. Amyloid beta ($A\beta$)
5. Tau Proteins
6. Amyloid precursor protein (APP)
7. Abramov
8. Sędzikowska A, Szablewski L
9. Sathya
1. Cai



مطالعات پیشین نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی به ویژه فعالیت ورزشی هوازی اثرات مفیدی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی مغز دارد و اثرات مخرب بیماری‌های نورولوژیک مانند آلزایمر، پارکینسون و افسردگی را کاهش می‌دهد (وان دیک، ۲۰۱۸). یکی از عناصر مهمی که اثرات مفید فعالیت ورزشی را بر مغز القاء می‌کند، کاهش بار پروتئین تائو می‌باشد. نتایج مطالعات درباره تغییرات پروتئین تائو و عوامل دخیل در پاک‌سازی آن به دنبال تمرین ورزشی متناقض است، به طوری که کاهش، عدم تغییر و افزایش آن گزارش شده است (پور نعمتی، ۲۰۱۲). به علاوه، دویدن روی نوارگردان با افزایش یوبیکوئیتین لیگاز E3 باعث کاهش $\text{A}\beta$ و کاهش هایپرفسفریلاسیون تائو از طریق فعالیت مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt می‌گردد (زو و دیگران، ۲۰۲۲). همچنین، بیان شده است که فعالیت ورزشی، روزه داری و محدودیت کالری اثرات مفید مشترکی بر متابولیسم انرژی و مسیرهای سیگنالینگ دارند. به طوری که هر سه می‌توانند تغییر متابولیکی از گلوکز به اجسام کتونیک به عنوان منبع سوخت سلولی طی هایپوگلیسمی را القاء کنند (مایر^۴، ۲۰۲۳). ماتسون^۵ و دیگران، ۲۰۱۸. به علاوه، به طور گسترده پذیرفته شده است که مصرف کالری بالا ممکن است منجر به تخریب عصبی ناشی از بیماری آلزایمر شود و در عین حال، شواهد تجربی به شدت از این فرضیه حمایت می‌کند که محدودیت کالری از آن جلوگیری می‌کند. در این زمینه، محدودیت کالری رسوب $\text{A}\beta$ را در چندین مدل رت مبتلا به آلزایمر کاهش داده است (مولر^۶ و دیگران، ۲۰۲۱). به عنوان مثال، نشان داده شده است که علاوه بر کاهش حجم و اندازه‌ی پلاک، وسعت واکنش ایمنی اطراف پلاک‌های $\text{A}\beta$ به طور قابل توجهی طی محدودیت کالری کاهش می‌یابد که با کاهش تعداد آستروسیت‌ها (سلول‌های GFAP مثبت) نشان داده می‌شود (لالو و پانکراتو^۷، ۲۰۲۱). با این وجود، مدت زمان محدودیت کالری طی چهار هفته یا ۳۶ هفته به طور چشمگیری متفاوت است (مولر^۶ و دیگران، ۲۰۲۱). همچنین، کانگ و چو^۸ (۲۰۱۴) نشان داده‌اند که شش هفته دویدن روی نوارگردان می‌تواند سطوح APP در مغز رت‌های آلزایمری را کاهش دهد. لیو^۹ و دیگران (۲۰۱۳) نیز نشان داده‌اند که پنج ماه دویدن روی نوارگردان، باعث اثر مهاری بر $\text{A}\beta$ می‌گردد. کانگ^۱ و دیگران (۲۰۱۳) نیز اثر مشابهی بر $\text{A}\beta$ را طی ۱۲ هفته دویدن روی نوارگردان گزارش کرده‌اند. به علاوه، یعقوبی و دیگران (۲۰۱۶) اظهار داشته‌اند که تمرین تداومی بدون توجه به شدت تمرین (پایین و بالا)، باعث کاهش سطوح $\text{A}\beta_{42}$ در هیپوکامپ رت‌های

1. Van Dyck

2. Ak strain transforming/ Phosphatidylinositol 3-kinase (AKT/ PI3K)

3. Xu

4. Calorie restriction

5. Mayor

6. Mattson

7. Müller

8. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

9. Lalo and Pankratov

1. Müller 0

1. Kang and Cho 1

1. Liu 2

1. Kang 3

آلزایمری می‌گردد. با این حال، پژوهشی به مقایسه اثر توام تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالری بر بیان ژن‌های تائو و پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا در رت‌های نر پیر نپرداخته است که پژوهش حاضر درصدد بررسی آن می‌باشد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر به دلیل رعایت مفروضه‌های زیربنایی نظیر داشتن گروه کنترل و متغیر مستقل، تقسیم تصادفی و کنترل عوامل مداخله گر در دسته پژوهش‌های تجربی قرار می‌گیرد که به تایید کمیته اخلاق در پژوهش رسید (کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1401.006). در این تحقیق، ۳۶ سررت نر پیر نژاد ویستار با ۲۶ ماه سن (سنگوپتا ۱، ۲۰۱۳) و محدوده‌ی وزنی ۴۰۰ گرم ($41/3 \pm 437/8$ گرم) مورد مطالعه قرار گرفتند. رت‌ها در چهار گروه مستقل شامل گروه کنترل (n=۹) (=، گروه تمرین تداومی (n=۸)، گروه تمرین تداومی با محدودیت کالری (n=۹) و گروه محدودیت کالری (n=۷) تقسیم شده و در قفس‌های مخصوص (پلی کریستال به ابعاد ۲۷×۴۷×۲۰ سانتی متری آب‌خوری) و شرایط آزمایشگاهی یکسان تحت و تحت چرخه‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته با دمای ۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵۰ درصد (شرکت دارستان صنعت نیکان، ایران) نگهداری شدند. پس از گذشت یک هفته و سازگاری با محیط آزمایشگاه، وزن بدن نیز به منظور دریافت دوز مناسب تغذیه روزانه ثبت می‌شد. وزن بدن حیوانات توسط ترازوی آزمایشگاهی دیجیتال سانلی (مدل p۸، ایران) اندازه گیری شد. همچنین، رت‌های گروه کنترل در تمام طول تحقیق بموازات زمان تمرین گروه‌های دیگر برای حذف تاثیر احتمالی تردمیل بر روی این دستگاه قرار می‌گرفتند. تمرین گروه‌های تجربی از ساعت شش بعد از ظهر انجام می‌شد.

نحوه اعمال محدودیت کالریک: رت‌ها با غذای ویژه حیوانات (شوکت جوانه خراسان، ایران) و آب مورد نیاز به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی تغذیه شدند، روزانه به ازای هر سر رت ۳۰ گرم غذای مخصوص در نظر گرفته می‌شد که در گروه محدودیت کالری، روزانه ۳۰ درصد این مقدار از حجم غذای دریافتی کسر گردید (جدول یک). به عبارت دیگر، محدودیت کالری بعد از بررسی تغذیه رت‌ها به مدت دو هفته، ابتدا کاهش ۳۰ درصد و سپس ۲۰ درصد در غذای مصرفی اعمال شد.

جدول ۱. ترکیب شیمیایی خوراک رت شرکت جوانه خراسان (فرهیور و دیگران، ۲۰۲۱)

واحد	غلظت	نام اختصاری	ترکیب شیمیایی
DM%	۱۹/۶٪	CP	پروتئین
Kcal/kg	۲۵۰۰	ME	انرژی قابل متابولیسم
DM%	۵/۴۸	CF	فیبر خام
DM%	۳/۰۵	EE	چربی خام
DM%	۰/۴۸	Ca	کلسیم

¹. Sengupta



DM%	۰/۳۸	P	فسفر
DM%	۰/۳۹	Met	متیونین
DM%	۱/۱۴	Lys	لیزین

نحوه اجرای پروتکل تمرینی: پروتکل تمرینی برای گروه‌های تمرینی به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. مدت زمان اجرای جلسات تمرینی در هفته اول ۱۰ دقیقه، در هفته‌های دوم الی چهارم ۱۵ دقیقه و در هفته‌های پنجم الی ششم ۲۰ دقیقه بود. همچنین، جهت آشنایی با پروتکل تمرینی و خارج کردن رت‌هایی که قادر به انجام تمرین نبودند، یک فرآیند آماده‌سازی اولیه دو هفته پیش از اجرای پروتکل اصلی، پنج جلسه در هفته و به مدت پنج دقیقه در هر جلسه (در مجموع ۶۰ دقیقه طی دو هفته) با سرعت پایین (کمتر از شش متر بر دقیقه) اجرا شد. پروتکل تمرینی شامل گرم کردن به مدت ده دقیقه به شکل دویدن بر روی تردمیل با شدت شش تا هشت متر بر دقیقه، برنامه اصلی تمرین و ده دقیقه سرد کردن بود (سالواتور^۱ و دیگران، ۲۰۲۰؛ جدول دو). گروه کنترل نیز روزانه و همزمان با گروه تمرین به مدت ده دقیقه روی تردمیل بدون حرکت قرار گرفتند. تمرین در چرخه تاریکی رت‌ها انجام شد (پروتکل تمرینی در جدول دو ارائه شده است).

جدول ۲. پروتکل تمرینی گروه‌های تجربی

هفته	تواتر تمرین (جلسه در هفته)	مدت زمان هر جلسه	شدت تمرین
اول	۵	۱۰ دقیقه (هر جلسه یک دقیقه اضافه شد)	۱۰ متر بر دقیقه
دوم	۵	۱۵ دقیقه	۱۰ متر بر دقیقه (هر جلسه دو متر بر دقیقه اضافه می‌شود)
سوم	۵	۱۵ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه
چهارم	۵	۱۵ دقیقه (هر جلسه یک دقیقه اضافه می‌شود)	۱۵ متر بر دقیقه
پنجم	۵	۲۰ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه
ششم	۵	۲۰ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه (هر جلسه یک متر بر دقیقه اضافه می‌شود)

نمونه برداری و ارزیابی آزمایشگاهی: در این مطالعه، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، حیوانات با ترکیبی از ۹۰ میلی‌گرم کتامین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش شدند. سپس، سر حیوان توسط گیوتین جدا گردید و استخوان جمجمه شکافته شد. پس از آن، بخش مناسبی از بافت مغز جدا و بلافاصله در

¹. Salvatore

نیترژن مایع منجمد شد و برای تجزیه و تحلیل آتی، به فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد برای اجرای سنجش آزمایشگاهی مورد نظر منتقل شد. برای سنجش میزان بیان ژن‌های تائو و APP از روش زمان واقعی PCR استفاده شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA: در تحقیق حاضر، طبق راهنمای کیت استخراج RNA شرکت توس با استفاده از ۲۰ الی ۴۰ میلی گرم از بافت مغز رت‌ها جهت استخراج انجام شد. همچنین، جهت ساخت cDNA از کیت Easy™ cDNA Synthesis Kit (#A101161) مربوط به شرکت توس استفاده شد که از روی RNA استخراج شده، با استفاده از روش پرایمر رندم هگزام T، cDNA نمونه‌های بافتی ایجاد شد. پروتکل ساخت cDNA بدین صورت بود که نمونه مورد نظر ورتکس و اسپین شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. سپس در دستگاه ترموسایکر تحت چرخه‌های حرارتی به ترتیب در دمای ۴۷ درجه سانتی گراد به مدت یک ساعت و دمای ۸۵ درجه سانتی گراد به مدت پنج دقیقه قرار گرفت.

اجرای Real-time PCR: پس از ساخت cDNA، روش زمان واقعی PCR مطابق روش سایبرگرین انجام پذیرفت. روش زمان واقعی PCR برای ژن هدف به صورت دوتایی انجام شد. ساخت میکس لازم جهت انجام روش زمان واقعی PCR با حجمی برابر ۲۰ μl برای هر نمونه در نظر گرفته شد. سپس نمونه‌ها جهت انجام واکنش در دستگاه ترموسایکلر MICPCR (مدل MIC، کشور استرالیا) قرار داده شدند. به علاوه، از RNA پلیمراز به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن هدف استفاده شد. CT‌های مربوط با روش RT-PCR توسط نرم افزار دستگاه روش RT-PCR و ثبت گردید و جهت کمی سازی بیان ژن مورد نظر از روش $\Delta\Delta Ct$ مقایسه‌های استفاده شد. پرایمر ژن‌های مورد استفاده در جدول سه آورده شده است.

جدول ۳- پرایمرهای ژن مورد مطالعه

توالی پرایمر	نام پرایمر
Forward primer: 5-AACATGTGCGCATGGTGGGA-3 Reverse primer: 5-CACGGCAGGGACGTTGTAGA-3	APP
Forward primer: 5-CCTGAGCAAGGTGACCTCCAAG-3 Reverse primer: 5-CAAGGAGCCAATCTCGACTGG-3	TAU
Forward primer: 5-GTTGTGGATCTGACATGCCG-3 Reverse primer: 5-CCTCAGTGTAGCCAGGATG-3	GAPDH

روش های تجزیه و تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل آماری داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۲ انجام گرفت. بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها با توجه به اندازه نمونه توسط آزمون شاپیروویلک انجام شد. اگر توزیع داده ها نرمال بود، برای تحلیل نتایج بین گروهی از روش آماری ANOVA با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین، از $p < 0.05$ به عنوان ضابطه تصمیم گیری در خصوص رد یا قبول فرضیه صفر استفاده شد.

یافته‌ها

1. Real time- polymerase chain reaction



مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

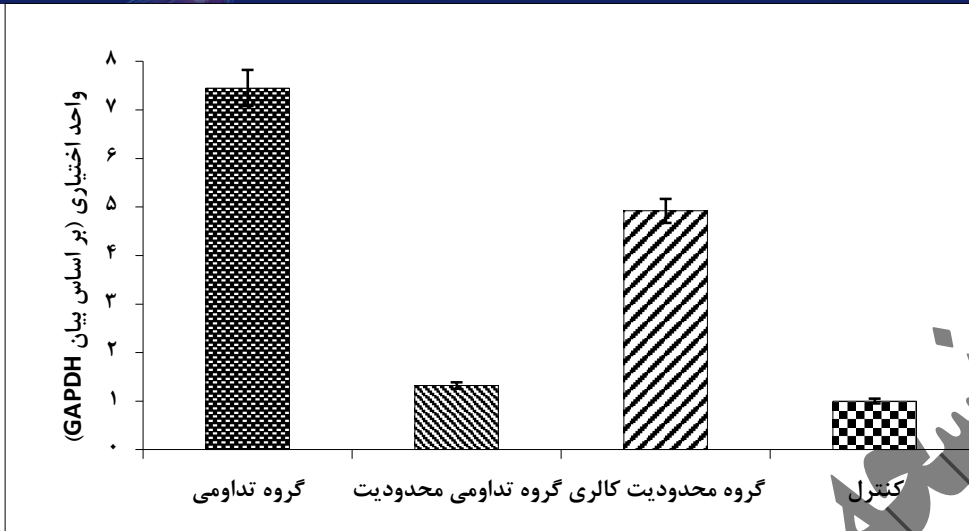


نتایج آماری بیان ژن‌های تائو و APP رت‌ها در جدول ذیل نشان داده شده است (جدول چهارم).

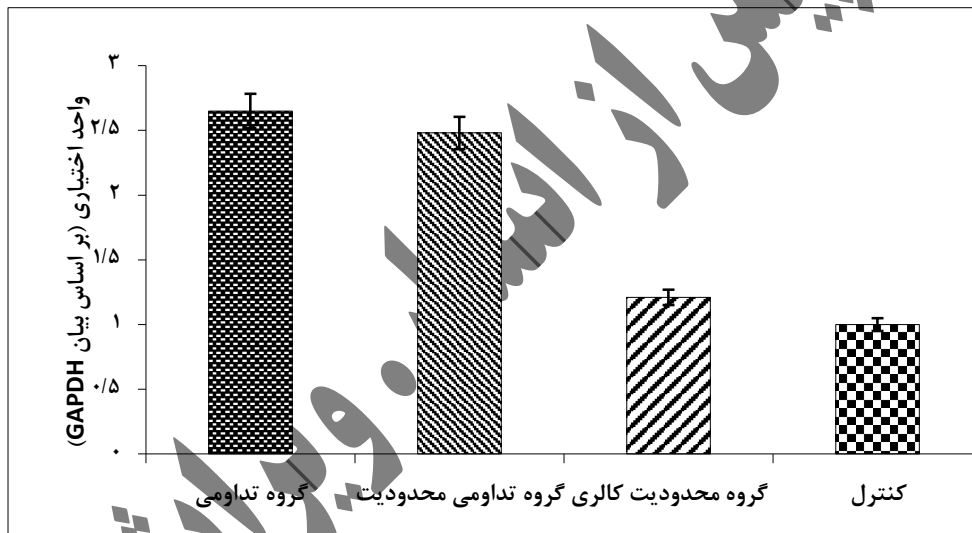
جدول ۴. تغییرات ژن آمیلوئید بتا، ژن تائو و مقاومت انسولین رت‌های پیر نر پس از مداخلات

سطح معنی داری	آماره F	انحراف معیار \pm میانگین	گروه‌ها	متغیرها
۰/۴۸۶	۰/۸۳۴	۷/۴۵ \pm ۱۷/۲۳	گروه تداومی (n = ۸)	APP (واحد اختیاری)
		۱/۳۲ \pm ۰/۶۴	گروه تداومی محدودیت (n = ۹)	
		۴/۹۲ \pm ۱۰/۶۰	گروه محدودیت کالری (n = ۷)	
		۱/۰۰ \pm ۰/۰۱	کنترل (n = ۹)	
۰/۰۲۲	۳/۷۵۵	۲/۶۵ \pm ۱/۸۹	گروه تداومی (n = ۸)	تائو (واحد اختیاری)
		۲/۴۸ \pm ۱/۱۹	گروه تداومی محدودیت (n = ۹)	
		۱/۲۱ \pm ۱/۳۲	گروه محدودیت کالری (n = ۷)	
		۱/۰۰ \pm ۰/۰۱	کنترل (n = ۹)	
۰/۲۹۹	۳/۶۷۳	۳۵/۷۲ \pm ۲۸۹/۴۴	گروه تداومی (n = ۸)	انسولین (پیکومول بر لیتر)
		۳۶/۸۰ \pm ۲۷۵/۶۶	گروه تداومی محدودیت (n = ۹)	
		۵۹/۶۰ \pm ۲۸۷/۶۶	گروه محدودیت کالری (n = ۷)	
		۶۸/۲۴ \pm ۲۹۱/۲۲	کنترل (n = ۹)	

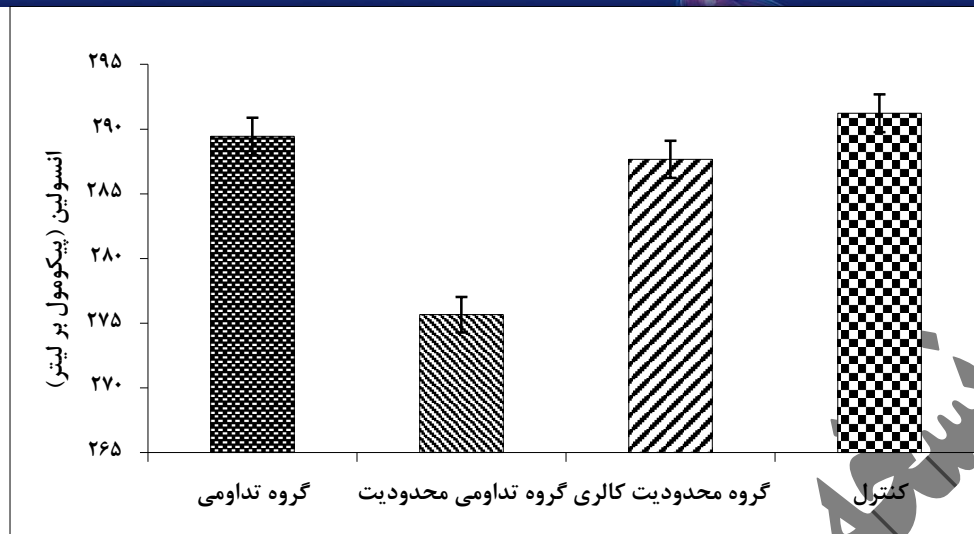
با توجه به جدول سه، نتایج حاکی از آن است که تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد بررسی در بیان ژن آمیلوئید بتا در بافت مغز رت‌های نر پیر وجود ندارد ($p = ۰/۴۸۶$). همچنین، نتایج تجزیه و تحلیل بیان ژن تائو حاکی از معنی دار بودن تفاوت میانگین‌های گروه‌های مطالعه داشت ($p = ۰/۰۲۲$). اما نتایج نشان داد که بین گروه‌ها بصورت دو به دو، تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$) که به نظر می‌تواند اثر تجمعی آنها بر معنی داری کل آزمون باشد (نمودار دو). بدین معنی که آزمون ANOVA اثر اصلی در فرضیه صفر را به بوته آزمایش می‌گذارد و مفروضه اصلی این است که همه میانگین‌ها برابر هستند و در این حالت خطای نوع I ایجاد می‌شود (معنی داری بیان ژن تائو). با این حال، اگر متغیرهای متفاوتی در جمعیت‌ها یا اندازه‌های نمونه به طور قابل توجهی متفاوتی داشته باشیم (نظیر نتایج تحقیق حاضر)، می‌توان انتظار نبود معنی داری آزمون‌های تعقیبی بویژه توکی را با وجود معنی داری آزمون ANOVA داشت. همچنین، همانطور که نتایج آزمون نشان می‌دهد بین اثر تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالری بر سطح مقاومت به انسولین در رت‌های نر پیر تفاوت معنی داری وجود ندارد ($p = ۰/۲۹۹$ ، نمودار سه).



شکل ۱. مقایسه میانگین گروه های تمرین تداومی با بدون محدودیت کالری بر بیان ژن APP



شکل ۲. مقایسه میانگین گروه های تمرین تداومی با بدون محدودیت کالری بر بیان ژن تاو



شکل ۳. مقایسه میانگین گروه‌های تمرین تداومی با بدون محدودیت کالری بر سطوح انسولین

بحث

یافته‌های این پژوهش نشان داد که بین اثر تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالری بر بیان ژن APP درت‌های نر پیر تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. به طور کلی، انجام فعالیت جسمانی و تغییرات در رژیم غذایی می‌تواند به کاهش تاثیر منفی سالمندی بر عملکرد شناختی کمک کند. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که فعالیت جسمانی و محدودیت کالری می‌تواند تغییرات مربوط به سالمندی در انتقال سیناپسی را بهبود بخشد و کاهش وابسته به سن در شکل‌پذیری سیناپسی در نورون‌های نئوکورتیکال را کاهش دهد (لالو و پانکراتو، ۲۰۲۱). در خصوص مکانیسم اثرگذاری محدودیت کالری بر بیماری آلزایمر، بیان شده است که این محدودیت قادر به القای اتوفاژی به عنوان یک مکانیسم کاتابولیکی است که به تجزیه پروتئین‌های انباشته شده از جمله A β منجر می‌گردد. این مسیر پردازش با انتقال پروتئین Atg LC3BII همراه با sequestosom-1 (p62) به غشای اتوفاگوزوم مشخص می‌شود که معمولاً به عنوان نشانگر تشکیل اتوفاگوزوم استفاده می‌شود (مولر^۲ و دیگران، ۲۰۲۱). به علاوه، در خصوص مکانیسم اثربخشی فعالیت ورزشی می‌توان به دو مسیر ویژه نظیر کاهش استرس اکسایشی از طریق بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و همچنین بقای سلولی از طریق اتوفاژی و آپوپتوزیس اشاره کرد (مایر^۳، ۲۰۲۳). در این راستا، می‌توان ادعان داشت که فعالیت ورزشی هوازی با شدت بالا نیز می‌تواند فوایدی را به همراه داشته باشد. این مزایا شامل فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات^۵ (AMPK)، سیرتوئین‌ها (SIRT6) و افزایش در غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)^۴

1. Lalo and Pankratov

2. Müller

3. Mayor

4. 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)

5. brain-derived neurotrophic factor (BDNF)



است (راداک^۱ و دیگران، ۲۰۲۰؛ مایر، ۲۰۲۳). در خصوص اثر فعالیت ورزشی بر جلوگیری از افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی، بیان شده است که مسیر پیام‌رسانی هدف پستانداران راپامایسین (mTOR) به دلیل تأثیر بر AMPK توسط فعالیت ورزشی، محدودیت کالری و روزه‌داری مهار می‌شود. در حالی که فعالیت ورزشی پتانسیل افزایش فعال سازی mTOR را به دلیل فعال شدن Akt دارد، جدای از افزایش فعالیت mTORC1^۲ در حین دویدن، مقادیر بالای استرس متابولیک ناشی از فعالیت ورزشی استقامتی می‌تواند فعالیت mTORC1 را کاهش دهد. این کاهش در فعالیت mTORC1 پس از دویدن ممکن است نتیجه فعال شدن AMPK باشد (ژائو^۳ و دیگران، ۲۰۲۰). بنابراین، می‌توان گفت که در حال حاضر شواهدی وجود دارند مبنی بر اینکه تمرینات ورزشی، یک عامل مهم در برابر روند سالمندی و بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی ناشی از آن می‌باشد (پایلارد^۴ و دیگران، ۲۰۱۵). نتایج پژوهش حاضر در رابطه با APP با یافته‌های کانگ و چو^۵، ۲۰۱۴؛ لیو^۶ و دیگران، ۲۰۱۳؛ کانگ^۷ و دیگران، ۲۰۱۳؛ یعقوبی و دیگران، ۲۰۱۵) ناهمسو است. به طور کلی، به نظر می‌رسد که مدت پروتکل تمرینی و بویژه مدت زمان اعمال محدودیت کالریک، جزء عوامل اصلی ناهمسویی نتایج مطالعه حاضر و مطالعات پیشین است. در این راستا، کانگ و چو^۸ (۲۰۱۴) نشان دادند شش هفته دویدن روی نوارگردان به مدت ۳۰ دقیقه و پنج جلسه در هفته، سطح APP در مغز رت‌های آلزایمری را کاهش معنادار داده است. همچنین لیو^۹ و دیگران (۲۰۱۳) نشان دادند که تمرین می‌تواند از طریق اثر مهار بر سطح Aβ، به عنوان راهکار درمانی برای آلزایمر مطرح باشد. کانگ^{۱۰} و دیگران (۲۰۱۳) نیز بیان داشتند که ۱۲ هفته دویدن روی نوارگردان تجمع Aβ را از طریق مهار فعالیت بتاسکرتاز و فراورده‌های آن، کاهش داد. همچنین یعقوبی و دیگران (۲۰۱۶) با بررسی تأثیر هشت هفته دویدن روی نوارگردان با دو شدت پایین و بالا به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بر رت‌های صحرایی آلزایمری شده عنوان داشتند که تمرین تداومی فارغ از شدت تمرین (پایین و بالا) باعث کاهش سطح Aβ42 هیپوکامپ رت‌های آلزایمری شده، می‌گردد. در خصوص سازوکار اثرگذاری دویدن بر تغییرات ژن‌های تائو و Aβ، نشان داده شده است که دویدن از طریق افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt همراه با افزایش سطوح فسفوریلاسیون Akt و PI3K، و تنظیم افزایشی بیان HSP70 منجر به افزایش محافظت عصبی می‌گردد. به علاوه، طی بیماری آلزایمر افزایش در تجمع پروتئین‌های تائو و Aβ با اختلال در سیستم یوبیکوتین-پروتئازوم همراه است که مطالعات نشان داده‌اند دویدن از طریق افزایش یوبیکوتین لیگاز E3 و

1. Radak

2. Mammalian target of rapamycin (mTOR)

3. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)

4. Zhao

5. Paillard

6. Kang and Cho

7. Liu

8. Kang

9. Kang and Cho

10. Liu

11. Kang



کاهش بتاسکرتاز نوع یک باعث بهبود عملکرد سیستم یوبیکوتین-پروتئازوم و در نتیجه کاهش بیان ژن‌های تائو و $\text{A}\beta$ گرد (ژو^۱ و دیگران، ۲۰۲۲). با این حال، نتایج تحقیق با یافته‌های ژو^۲ و دیگران (۲۰۱۳) همخوانی دارد. آنها نشان دادند که شش هفته دویدن اختیاری به صورت روزانه و به مدت دو ساعت روی دستگاه چرخ داور، اثری بر $\text{A}\beta$ ، بتاسکرتاز و گاماسکرتاز موش‌های دارای آلزایمر خفیف تا متوسط ندارد. با این وجود، پروتکل تمرینی آنها با مطالعه حاضر متفاوت بود. یکی از عوامل اصلی ایجادکننده آلزایمر، تشکیل پلاک‌های پیری متشکل از پپتید آمیلوئید بتا می‌باشد (سلکو^۳، ۲۰۲۰). علاوه بر این، سوجکووا^۴ و دیگران (۲۰۱۱) در یک مطالعه طولی به مدت یک سال و نیم سال نشان دادند که رسوب پلاک‌های $\text{A}\beta$ مغز به صورت وابسته به سن، در طی دوره تحقیق، حتی در سالمندان بدون علامت آلزایمر نیز افزایش می‌یابد (بوترفیلد و سولتانا^۵، ۲۰۱۱). به علاوه، نتایج تحقیق حاضر در مورد مقایسه اثر تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالری بر بیان ژن تائو در رت‌های نر پیر نشان داد که بین چهارگروه مورد مطالعه در بیان ژن تائو تفاوت معنی داری وجود ندارد. این نتایج با یافته‌های کیم دی وای^۶ و دیگران (۲۰۱۵)، کانگ^۷ و دیگران (۲۰۱۴)، کیم بی کی^۸ و دیگران (۲۰۱۴)، کیم اچ بی^۹ و دیگران (۲۰۲۰) و کیم اس ای^{۱۰} و دیگران (۲۰۱۹) متناقض و با نتایج تحقیق فلاح محمدی و دیگران (۲۰۱۲) و لیانگ^{۱۱} و دیگران (۲۰۱۸) هم‌خوانی دارد. همچنین، در خصوص ارتباط بین ژن‌های منتخب و تغییرات انسولین به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل موثر بر بیماری آلزایمر، لیو وای^{۱۲} و دیگران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای با انجام کالبد شکافی در بیماران مبتلا به دیابت و آلزایمر نشان داده اند که سطح و فعالیت مسیر پیام رسانی PI3K/Akt^{۱۳} در قشر فرونتال، به مقدار زیادی کاهش می‌یابد و مقدار زیادی از GSK-3 β ^{۱۴} فسفریله شد و پروتئین‌های هایپرفسفریله تائو غیرطبیعی زیادی، مشاهده شد. جالب توجه است که نقایص این مسیر سیگنال در افرادی که از هر دو بیماری دیابت و آلزایمر رنج می‌برند، شدیدتر بود. آن‌ها نتیجه گرفتند که فعال شدن بیش از حد GSK-3 β با هایپر فسفوریلاسیون تائو، رابطه نزدیکی دارد و مهار بیان آن، هایپر فسفوریلاسیون تائو را کاهش می‌دهد و در نتیجه پیشرفت بیماری آلزایمر را تعدیل می‌کند. یکی از مکانیزم‌هایی که باعث هایپرفسفریله شدن پروتئین تائو می‌شود کاهش سوخت و ساز گلوکز

1. Xu

2. Xu

3. Selkoe

4. Sojkova

5. Butterfield and Sultana

6. Kim DY

7. Kang

8. Kim BK

9. Kim HB

10. Kim SE 0

11. Liang 1

12. Liu Y 2

13. Ak strain transforming/ Phosphatidylinositol 3-kinase (AKT/ PI3K)

14. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)

در مغز به دلیل کمبود $Glut^3$ است که خود منجر به کاهش جریان مسیر بیوسنتز هگزوز آمین و سپس کاهش تولید اوریدین دی فسفات β -N استیل گلوکز آمین (GlcNAc) در نورون می‌شود. این روش باعث کاهش پروتئین تائو می‌شود که به وسیله آنزیم N-استیل گلوکز آمین ترانسفراز متصل به O (OGT) کاتالیز می‌شود. تنظیم فعالیت این مسیر به وسیله $GlcNAc-UDP$ درون سلولی انجام می‌گیرد. به دلیل این که فسفریله شدن پروتئین تائو به شکل معکوس به وسیله استیلایسیون $GlcNAc$ تنظیم می‌شود. کاهش مولکول $GlcNAc$ به همراه تنظیم کاهشی پروتئین فسفاتاز $A\tau$ (P-2A) باعث هایپر فسفریله شدن غیر طبیعی پروتئین تائو و در نهایت تحلیل عصبی و تشکیل تجمعات نوروفیبریلی می‌شود (سابلوسکی^۶، ۲۰۲۱). از سوی دیگر فعالیت گلیکوژن سنتتاز کیناز سه از راه کاهش انسولین یا افزایش تولید آمیلوئید بتا تنظیم افزایشی می‌شود. گلیکوژن سنتتاز کیناز تری بتا در هایپر فسفوریلایسیون غیر طبیعی پروتئین تائو در مغز بیماران با تخریب بافت عصبی از همه مهم‌تر است (لیو اس جی^۷ و دیگران، ۲۰۱۲). گلیکوژن سنتتاز کیناز تری بتا غیر طبیعی در بیماری‌های مختلف از جمله اختلالات روانی، سکت‌های مغزی آسیب‌های ضربه‌ای به سر و به ویژه دیابت نوع دو مشارکت دارد (بت^۸ و دیگران، ۲۰۱۴). در ابتدا عملکرد $GSK-3$ تنها فسفوریلایسیون گلیکوژن سنتتاز (GS) و نهایتاً غیرفعال کردن آن بود، با این حال، بعدها، تعداد زیادی از مطالعات نشان داد که $GSK-3$ هم‌چنین می‌تواند پروتئین تائو را فسفریله کند (پاودل^۹ و دیگران، ۲۰۱۷؛ هرماندز^۱ و دیگران، ۲۰۱۳). عامل $B-3$ در تغییرات پاتولوژیک پروتئین تائو در بیماری آلزایمر نقش مهمی دارد (بی^۲ و دیگران، ۲۰۱۹؛ ژنگ^۳ و دیگران، ۲۰۱۶؛ بیسلز^۴ و دیگران، ۲۰۱۵). با این حال، اختلال عملکرد این مسیر سیگنالینگ، فعالیت $GSK-3\beta$ را افزایش می‌دهد و به فسفوریلایسیون بیش از حد پروتئین تائو منجر می‌شود. احتمالاً ترکیبی از فعالیت ورزشی و محدودیت کالریک که بتواند باعث کاهش در انسولین گردد، می‌تواند در پیشگیری از بیماری آلزایمر نقش مثبتی ایفا نماید؛ با این حال، به مطالعات بیشتری جهت تایید این فرض نیاز است (مایر^۵، ۲۰۲۳). در نهایت، از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم محاسبه اکسیژن مصرفی و تعیین شدت تمرین بر اساس آن را عنوان نمود.

1. Glucose transporters (GLUT3) 0

2. N-acetyl glucosamine (GlcNAc) 1

3. O-linked N-acetylglucosaminyltransferase (OGT) 2

4. Uridine-diphosphate-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) 3

5. Protein phosphatase 2 A (PP2A) 4

6. Szablewski 5

7. Liu SJ

8. Bhat

9. glycogen synthase (GS)

1. Paudel

1. Hernandez

1. Pei

1. Zhang

1. Biessels

1. Mayor



نتیجه گیری: به طور کلی تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالریک نتوانست به تغییرات معناداری در بیان ژن APP و سطوح انسولین منجر شود. با این حال، نتایج تحقیق بیانگر تغییرات معنادار در بیان ژن تائو در بافت مغز رت‌های نر سالمند، ترجیحا با هدف پیشگیری از آلزایمر بود. به عبارت دیگر، ترکیبی از محدودیت کالریک (در ابتدا با کاهش ۳۰ درصدی و سپس ۲۰ درصد کاهش در غذای مصرفی) همراه با تمرین تداومی (با شدت ۱۰ الی ۱۵ متر بر دقیقه در طول شش هفته تمرینی به مدت پنج جلسه در هفته و مدت ۱۰ الی ۲۰ دقیقه در هر جلسه)، احتمالا از طریق بهبود در عملکرد سیستم یوبیکوتین-پروتئازوم، می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن تائو گردد. هر چند که به تحقیقات بیشتری با در نظرگیری متغیرهای تمرینی و محدودیت کالری و همچنین، بررسی ژن‌های مرتبط بیشتری نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچگونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

مقاله حاضر مستخرج از رساله‌ی دکتری مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد است.

منابع

- Abbasi, H., & Haghshenas, R. (2017). The effect of eight weeks' anaerobic interval training on Irisin and lipid profiles in elderly men. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 4(1), 91-95. [In Persian].
- Abramov, E., Dolev, I., Fogel, H., Ciccotosto, G. D., Ruff, E., & Slutsky, I. (2009). Amyloid- β as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nature neuroscience*, 12(12), 1567-1576. <https://dx.doi.org/10.1038/nn.2433>
- Babaei-Akbraki, S., & Chavoshi-Nezhad, S. (2014). Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam (Shefaye Khatam)*, 2 (1), 85-94. [In Persian].
- Bhat, RV., Budd Haerberlein, SL., & Avila, J. (2004). Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *Journal of Neurochemistry*, 89(6), 1313-7. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02422.x>.
- Biessels, GJ., & Reagan, LP. (2015) Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature reviews Neuroscience*, 16(11), 660-71. <https://dx.doi.org/10.1038/nrn4019>.
- Butterfield, AD., Reed, T., Newman, SF., & Sultana, R. (2021). Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modification in pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radical Biology and Medicine*, 43 (5), 658-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.037>.
- Butterfield, DA., & Sultana, R. (2011). Methionine-35 of A β (1-42): importance for oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of amino acids*, 2011, 198430. <https://dx.doi.org/10.4061/2011/198430>.
- Cai, H., Cong, WN., Ji, S., Rothman, S., Maudsley, S., & Martin B. (2012). Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *Current Alzheimer Research*, 9, 5-17. <https://dx.doi.org/10.2174/156720512799015064>.

- Crews, L., & Masliah, E. (2010). Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 19, 12-20. <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq160>.
- Dorostkar, MM., Zou, C., Blazquez-Llorca, L., & Herms, J. (2015). Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. *Acta Neuropathologica*, 130, 1-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-015-1449-5>.
- Dries, DR., & Yu, G. (2008). Assembly, maturation, and trafficking of the γ -secretase complex in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 5(2), 132-146. <https://dx.doi.org/10.2174/156720508783954695>.
- Farahpour, MR., Sheikh, S., Kafshdooz, E., & Sonbolid, A. (2021). Accelerative effect of topical Zataria multiflora essential oil against infected wound model by modulating inflammation, angiogenesis, and collagen biosynthesis. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 1-10. <https://dx.doi.org/10.1080/13880209.2020.1861029>.
- Godarzi, F., Nikbakht, H., Abednatanzi, H., Ebrahim, K., & Ghazalian, F. (2020). Comparison the effect of aerobic and resistance training on some oxidative parameters and TGF- β in cardiac tissue of elderly rats. *Razi Journal of Medical Sciences*, 27 (3), 93-100. [In Persian].
- Gomez-Casado, E., Estepa, A., & Coll, JM. (2011). A comparative review on European-farmed finfish RNA viruses and their vaccines. *Vaccine*, 29(15), 2657-2671. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.097>.
- Hernandez, F., Lucas, JJ., & Avila, J. (2013). GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 33 (1), 141-144. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-2012-129025>.
- Kamenetz, F., Tomita, T., Hsieh, H., Seabrook, G., Borchelt, D., Iwatsubo, T., ... & Malinow, R. (2003). APP processing and synaptic function. *Neuron*, 37(6), 925-937. [https://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00124-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00124-7).
- Kang, EB., & Cho, JY. (2014). Effects of treadmill exercise on brain insulin signaling and β -amyloid in intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats. *Journal of Exercise Nutrition Biochemistry*, 18(1), 89-96. <https://dx.doi.org/10.5717/jenb.2014.18.1.89>.
- Kang, EB., Kwon, IS., Koo, JH., Kim, EJ., Kim, CH., Lee, J., ... & Cho, J. Y. (2013). Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during A β -induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. *Apoptosis*, 18, 1332-1347. <https://dx.doi.org/10.1007/s10495-013-0884-9>.
- Kim, BK., Shin, MS., Kim, CJ., Baek, SB., KO, YC., & Kim, YP. (2014). Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 10, 2-8. <https://dx.doi.org/10.12965/jer.140086>.
- Kim, DY., Jung, SY., Kim, TW., Lee, KS., & Kim K. (2015). Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 β expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 11(2), 87-94. <https://dx.doi.org/10.12965/jer.150198>.
- Kim, HB., Jang, MH., Shin, MC., Lim, BV., Kim, YP., Kim, KJ., ... & Kim, CJ. (2020). Treadmill exercise increases cell proliferation in dentate gyrus of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17, 29-33. [https://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727\(02\)00186-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727(02)00186-1).
- Kim, SE., KO, IG., Kim, BK., Shin, MS., Cho, S., Kim, CJ., ... & Jee, YS. (2019). Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 45, 357-365. <https://dx.doi.org/10.12965/jer.130064>.



- Kim, HY., Kim, HV., Yoon, JH., Kang, BR., Cho, SM., Lee, S., ... & Kim, Y. (2014). Taurine in drinking water recovers learning and memory in the adult APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 4(1), 7467. <https://dx.doi.org/10.1038/srep07467>.
- Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., and Tsao, JW. (2024). *Alzheimer Disease*. Treasure Island (FL).
- Lalo, U., & Pankratov, Y. (2021). Astrocytes as Perspective Targets of Exercise- and Caloric Restriction-Mimetics. *Neurochemical Research*, 46(10), 2746-2759. <https://dx.doi.org/10.1007/s11064-021-03277-2>.
- Liang, KY., Mintun, MA., Fagan, AM., Goate, AM., Bugg, JM., Holtzman, DM., ... & Head, D. (2010). Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Annals of Neurology*, 68(3), 311-8 <https://dx.doi.org/10.1002/ana.22096>.
- Liu, SJ., & Wang, JZ. (2012). Alzheimer-like tau phosphorylation induced by wortmannin in vivo and its attenuation by melatonin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(2), 183-187.
- Liu, Y., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Gong, CX. (2011). Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *The Journal of pathology*; 225, 54-62. <https://dx.doi.org/10.1002/path.2912>.
- Liu, HL., Zhao, G., & Zhang, H. (2013). Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behavioural Brain Research*, 256, 261-272. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.008>.
- Mattson., M.P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 63-80. <https://dx.doi.org/10.1038/s41583-020-0342-y>.
- Mayor, E. (2023). Neurotrophic effects of intermittent fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography. *Frontiers in Aging*, 2 (4), 1161814. <https://dx.doi.org/10.3389/fraci.2023.1161814>.
- Motiei-Haghighi, M., Soori, R., Shabkhiz, F., & Choobine, S. (2019). Comparison of the effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on gene expression of IL-6 and NF- κ B in lung tissue of old and young male rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 27 (5), 54-64. [In Persian].
- Müller, L., Power-Guerra, N., Stenzel, J., Rühlmann, C., Lindner, T., Krause, BJ., ... & Kuhla, A. (2021). Long-term caloric restriction attenuates β -Amyloid neuropathology and is accompanied by autophagy in APP^{swe}/PS1^{delta9} mice. *Nutrients*, 13(3), 985. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13030985>.
- Nisbet, RM., Polanco, JC., Ittner, LM., & Götz, J. (2015). Tau aggregation and its interplay with amyloid- β . *Acta neuropathologica*, 129, 207-220. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1371-2>.
- Paillard, T., Rolland, Y., & De-Souto-Barreto, P. (2015). Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. *Journal of Clinical Neurology*, 11(3), 212-219. <https://dx.doi.org/10.3988/jcn.2015.11.3.212>.
- Paudel, HK., Lew J., Ali Z., & Wang JH. (2017). Brain proline-directed protein kinase phosphorylates tau on sites that are abnormally phosphorylated in tau associated with Alzheimer's paired helical filaments. *The Journal of Biological Chemistry*, 268, 23512-8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)49492-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(19)49492-1).
- Pei, JJ., Braak, E., Braak, H., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., ... & Cowburn, RF. (1999). Distribution of active glycogen synthase kinase 3beta (GSK-3beta) in brains staged for Alzheimer disease neurofibrillary changes. *Journal of neuropathology and Experimental Neurology*, 58, 1010-9. <https://dx.doi.org/10.1097/00005072-199909000-00011>.

- Radak, Z., Suzuki, K., Posa, A., Petrovszky, Z., Koltai, E., & Boldogh, I. (2020). The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. *Redox Biology*, 35, 101467. <https://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2020.101467>.
- Querfurth, HW., & LaFerla, FM. (2010). Mechanisms of disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0909142>.
- Salvatore, MF., Soto, I., Kasanga, EA., James, R., Shifflet, MK., Doshier, K., ... & Nejtek, VA. (2022). Establishing equivalent aerobic exercise parameters between early-stage Parkinson's disease and Pink1 knockout rats. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(6), 1897-1915. <https://dx.doi.org/10.3233/JPD-223157>.
- Sathya, M., Premkumar, P., Karthick, C., Moorthi, P., Jayachandran, K.S., & Anusuyadevi, M. (2012). ACE1 in Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta*, 414, 171-178. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.013>.
- Selkoe, D. J. (2020). Alzheimer's Disease--Genotypes, Phenotype, and Treatments. *Science*, 275(5300), 630-631. <https://dx.doi.org/10.1126/science.275.5300.630>.
- Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624-30. [In Persian].
- Sędzikowska, A., & Szablewki, L. (2021). Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9987. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22189987>.
- Shanker, GM., & Walsh, DM. (2009). Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and A β . *Molecular Neurodegeneration*, 4, 48. <https://dx.doi.org/10.1186/1750-1326-4-48>.
- Sojkova, J., Zhou, Y., An, Y., Kraut, MA., Ferrucci, L., Wong, D. F., & Resnick, S. M. (2011). Longitudinal patterns of β -amyloid deposition in nondemented older adults. *Archives of Neurology*, 68(5), 644-649. <https://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.77>.
- Szablewski, L. (2021). Brain Glucose Transporters: Role in Pathogenesis and Potential Targets for the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 8142. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158142>.
- Thal, D.R., Walter, J., Saïdo, T.C., & Fändrich, M. (2015). Neuropathology and biochemistry of A β and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 129, 167-182. <https://dx.doi.org/110.1007/s00401-014-1375-y>.
- Van Dyck, C.H. (2018). Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biological Psychiatry*, 83(4), 311-319. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010>.
- Vinters, HV. (2015). Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 291-319. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163927>.
- Xu, L., Li, M., Wei, A., Yang, M., Li, C., ... & Wang, T. (2022). Treadmill exercise promotes E3 ubiquitin ligase to remove amyloid β and P-tau and improve cognitive ability in APP/PS1 transgenic mice. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 243. <https://dx.doi.org/10.1186/s12974-022-02607-7>.
- Xu, ZQ., Zhang, LQ., Wang, Q., Marshall, C., Xiao, N., Gao, JY., ... Xiao, (2013). M. Aerobic exercise combined with antioxidative treatment does not counteract moderate- or mid-stage Alzheimer-like pathophysiology of APP/PS1 mice. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(10), 795-803. <https://dx.doi.org/10.1111/cns.12139>.
- Yaghoubi, A., Saghebjo, M., Fallah-Mohammadi, Z., Hedayati, M., & Hajizadeh-Moghaddam, A. (2016). Effects of Continuous Training Intensity on Amyloid Beta1-42(A β 1-42) Levels in Hippocampus of Homocysteine-Induced Alzheimer's Model Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 18 (11), 83-93. [In Persian].



Zafra, F., Lindholm, D., Castren, E., Hartikka, J., & Thoenen, H. (1992). Regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor mRNA in primary cultures of hippocampal neurons and astrocytes. *Journal of Neuroscience*, 12(12), 4793-4799. <https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-12-04793.1992>.

Zhang, Y., Zhang, Z., Wang, H., Cai, N., Zhou, S., Zhao, Y., ... & Zhang W. (2016). Neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 prevent cognitive impairment induced by isoflurane anesthesia in aged rats via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects mediated by the by the PI3K/AKT/GSK-3beta pathway. *Molecular Medicine Reports*, 14, 2778-84. <https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.5556>.

Zhao, Y., Jia, M., Chen, W., & Liu, Z. (2022). The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function. *Free Radical Biology and Medicine*, 182, 206–218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.021>.

Zou, K., Gong, J. S., Yanagisawa, K., & Michikawa, M. (2002). A novel function of monomeric amyloid β -protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *Journal of Neuroscience*, 22(12), 4833-4841. <https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-12-04833.2002>.

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده